Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Klinik, Pathophysiologie und Verlauf des Nephrotischen Syndroms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ludwig Wörner
aus Teplitz-Schönau

1968

9639

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0077

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Klinik, Pathophysiologie und Verlauf des Nephrotischen Syndroms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ludwig Wörner
aus Teplitz-Schönau

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Nieth
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltsverzeichnis.

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Einteilung	2
III.	Aetiologie	2
IV.	Das klinische Bild	4
	a) Proteinurie	4
	b) Hypoproteinämie	6
	c) Fettstoffwechsel	8
	d) Ödeme	10
	e) Elektrolytstörungen	13
V.	Differentialdiagnose	13
VI.	Therapie	13
VII.	Eigene Untersuchungen	17
	A) Krankengut	17
	B) Klinische Befunde	17
	C) Laboruntersuchungen	20
	D) Zum Entlassungsbefund	27
	E) Therapie	27
VIII.	Besprechung der Ergebnisse	33
IX.	Verlauf und Prognose	40
	Zusammenfassung	44
	Literaturverzeichnis	46

I. Einleitung.

Bei der Erforschung der Nierenkrankheiten stand das Bemühen im Vordergrund, klinische Symptomatologie und pathologisch-anatomische Befunde miteinander in Einklang zu bringen. Als erster hat R. Bright 1827 auf Zusammenhänge zwischen Wassersucht, Eiweißausscheidung und anatomischen Veränderungen der Nieren hingewiesen. Später wurde ein Syndrom aufgestellt, das meist als Bright'sche Krankheit bezeichnet wurde.

1905 trennte Friedrich von Müller im Rahmen dieses Syndroms die nicht sicher entzündlichen, als "degenerativ" bezeichneten Erkrankungen der Nieren als "Nephrosen" von den entzündlichen den "Nephritiden" ab.

Im Jahre 1914 erschien dann die Arbeit von Volhard und Fahr, über die beidseitigen, hämatogenen Nierenerkrankungen, den Morbus Brightii.Sie bezeichneten das Nephrotische Syndrom als "Pathologischen Zustand der Niere, der entweder nur degenerativer Art ist, oder bei dem die entzündliche Natur nicht über allem Zweifel steht".

Aufgrund von pathophysiologischen Symptomen führte 1916 F. Munk den Begriff des "Nephrotischen Syndroms" ein. Ohne Berücksichtigung ätiologischer Faktoren wurde unter diesem Ausdruck das gleichzeitige Vorkommen von massiver Proteinurei, Hypoproteinämie, Hyperlipidämie und erheblicher Ödeme zusammengefaßt.

II. Einteilung:

Die Einteilung des nephrotischen Syndroms (N.S.) kann aus dem pathologisch - anatomischen Befund, der klinischen Symptomatologie oder aus dem Verlauf erfolgen. Da aber die klinischen Daten im Einzelfall außerordentlich wechselnd sind, es aber anererseits mit Hilfe der Nierenbiopsie möglich ist, licht- und elektronenmikroskopische Befunde heranzuziehen, wird heute immer mehr das histologische Bild als Grundlage einer Einteilung angesehen. Reubi (79) schlägt aufgrund von Biopsiebefunden folgende Einteilung vor:

1. reine oder Lipoidnephrose
2. membranöse-lobuläre Glomerulonephritis ohne Kapselwucherung
3. membranöse-lobuläre Glomerulonephritis mit Kapselwucherung
4. exsudative-proliverative Glomerulonephritis
   a) akute, intrakapilläre Form
   b) subakute Form mit Kapselwucherungen
   c) chronische, sklerosierende Form
5. andere, nosologisch gut abgrenzbare Affektionen:
   a) diabetische Glomerulosklerose
   b) Amyloidose
   c) Lupus erythematodes disseminatus
   d) Nierenvenenthrombose
   e) schwere Herzinsuffizienz.

III. Aetiologie:

Das nephrotische Syndrom kann durch eine große Vielfalt von Ursachen hervorgerufen und als Teil des klinischen Spektrums bei vielen Krankheiten angesehen werden (6, 45, 96). Pathogenetisch scheint

sowohl bei der reinen Lipoidnephrose, als auch bei den nephrotischen Formen der Glomerulonephritis und des Lupus erythematodes eine immunologische Basis im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion vorzuliegen. Unter anderem weisen folgende Tatsachen, die bei klinischer und experimenteller Untersuchung gefunden wurden, darauf hin:

1. Die extrarenale, allergische Manifestation liegt bei Nephrotikern höher als bei Kontrollen (Fontana).
2. Man trifft bei Patienten mit N.S. familiär gehäuft auf allergische Manifestationen (Vernier und Mitarb.)
3. Die Bluteosinophilie steigt während eines Schubes und geht während der Remission zurück (Lange)
4. Das Serumcomplement ist während des akuten Schubes bei N.S. nieder und steigt während einer Remission an (Ellis und Walter, Fishel und Gajdusek, Lange und Mitarb.)
5. Bei der nephrotoxischen Nephrose wurden im Tierexperiment Nierenantikörper nachgewiesen (Smadel).
6. Erzeugung experimenteller Nephrosen im Tierversuch (Masugi, Fahr, Smadel).
7. Experimentelle Nephrosen wurden durch Iso- und Autoimmunisierung durch intraperitoneale Injektion von Rattennierenprotein mit Freund's Adjuvans erzeugt (Heyman und Mitarb., Hunter).
8. Im Experiment konnte die Autoimmunisierung durch Corticoide und Stickstoff-Lost verhindert werden (Hunter)
9. Rattennierenantikörper sind artspezifisch (Hunter).
10. Bei Schafen konnte experimentell eine Glomerulonephritis durch intramuskuläre und subcutane Injektion von menschlichen Glomerulum-Membranen mit Freund's Adjuvans ausgelöst werden (Steblay)
11. Pressman und Mitarbeiter zeigten, daß gegen menschliches Gamma-Globulin gerichtetes Antiserum (Fluorescein-markiert) bei nephrotischen Patienten verstärkt in den Basalmembranen der Glomerula gefunden wird.

Für die pathogenetische Klärung dieses proteinurisch-hypoproteinämischen Syndroms ist es aufschlußreich, daß durch den Modellversuch Masugis sich ebenso eine diffuse Glomerulonephritis, als auch das typische Bild einer Nephrose erzeugen läßt. Es scheint nur von der Dosis des verabreichten Nephrotoxins und der Reaktionslage des Organismus abzuhängen, ob mehr die nephrotische oder nephritische Komponente zum Vorschein kommt.

Sarre nahm für beide Krankheiten eine gemeinsame Noxe an. Er zeigte, daß das N.S. des Menschen durch eine humorale und zelluläre Abwehrschwäche gekennzeichnet ist, denn:

1. ist das Gamma-Globulin häufig erniedrigt (Longsworth)
2. die Phagozytosefähigkeit bei nephrotischen Kindern reduziert (Linneweh)
3. beim N.S. nicht nur das Endothel der Glomerulumgefäße, sondern gleichzeitig das übrige aktivierbare Mesenchym, das heißt das Retikuloendotheliale System, in welchem die Bluteiweißkörper synthetisiert werden, geschädigt (Linneweh).

Er schließt daraus, daß die Funktion des RES entscheidet, ob eine Nephritis oder Nephrose entsteht. Im Falle der Nephrose ist entweder das RES unreif, vorher geschädigt oder wird von der gleichen Noxe, die die Glomerulummembran schädigt, mitbetroffen.

IV. Das klinische Bild:

Das klinische Bild ist beherrscht von einer massiven Albuminurie, schwersten Ödemen, Hypoproteinämien und Hypercholesterinämie als Hauptsymptome.

a.) Proteinurie.

Mit dem Urin eines normalen, gesunden Menschen können bis 150 mg

Eiweiß pro Tag ausgeschieden werden. Das normale Glomerulum ist ein Grenzwall gegen den Durchtritt von Plasma in das Glomerulumfiltrat. Es läßt nur Moleküle unter der Größe des Serumalbumins (Dextrane, und auch Proteine) durchtreten (37).

Als Ursache der Proteinurie werden zur Zeit drei Mechanismen diskutiert:

1. gesteigerte Glomerulumfiltrationsrate von Proteinen
2. verminderte Rückresorption von filtrierten Proteinen,
3. Exkretion von Proteinen in den Urin vom tubulären Apparat oder möglicherweise vom renalen Lymphsystem (42).

Aber im allgemeinen wird nur noch die gesteigerte Filtration von Proteinen als pathogenetische Erklärung angenommen:

1. Man findet bei Proteinurien in fast allen Fällen am Glomerulum ein faßbares pathologisches Substrat, wenn es manchmal auch nur ultramikroskopisch sichtbar wird (21, 89).
2. Die Clearences einiger Serumproteine in dem N.S. scheinen umgekehrt proportional dem Moleküldurchmesser dieser Proteine zu sein (34, 91). Außerdem zeigte sich beim Vergleich des Ultrafiltrates von normalem und nephrotischem Serum, gewonnen durch Perfusion durch semipermeable Membranen, daß dies dem des Urins beim nephrotischen Syndrom gleicht (83).
3. Auf Infusion von Humanalbumin bei Nephrotikern kann die Proteinurie die geschätzte Maximalrate der Proteinfiltration von Normalpersonen weit überschreiten. Die Maximalkonzentration von Albumin im Glomerulusfiltrat dieser Patienten, geschätzt aus der Ausscheidung von Albumin und der Glomerulusfiltrationsrate kann über die geschätzte Höchstgrenze eines normalen Filtrates steigen (10).

Die Proteine des Urins bestehen hauptsächlich aus der Albumin-

fraktion, die sich von dem Plasmaalbumin durch nichts unterscheiden (31, 84).

All dies legt den Schluß nahe, daß die Proteinurie im N.S. von dem Molekularsieb eines abnorm durchgängigen Glomerulumherrührt.

b.) Hypoproteinämie.

Die einleuchtendste, da einfachste Erklärung der Hypoproteinämie und Hypalbuminämie liegt in dem massiven Eiweißverlust durch die Nieren. Barker und Kirk konnten schon 1930 zeigen, daß der Albuminverlust das führende Moment ist, dem die Hypoproteinämie folgt, deren Stärke sich nach dem Grad des Eiweißverlustes richtet (Plasmaphoreseversuch).

Andere Möglichkeiten der Erklärung liegen in der erniedrigten Synthese oder in einem erhöhten Umsatz der Plasmaproteine: die Synthese ist, zum Beispiel, durch diätetische Faktoren beeinflußbar.

Das typische elektrophoretische Bild eines nephrotischen Serums zeichnet sich durch folgende Kriterien aus:

Senkung des Albumins, Linneweh beschrieb sogar Fälle von Analbuminämie, und des alpha$_1$-Globulins,
mehr oder weniger starke Erhöhung von alpha$_2$- und beta-Globulin und der Fibrinogenfraktion,
während das gamma-Globulin ein unheitliches Bild bietet. (82, 94)
(sowohl erhöht als auch erniedrigt).

Sarre glaubt, daß die große Dauerproteinurie zur Hypoproteinämie und damit erst zur Dysproteinämie führe, die im Laufe der Zeit einen mehrfach gesteigerten Eiweißauf- und abbau nach sich ziehe. Dieses unterhalte die Dysproteinämie, auch wenn der Eiweißverlust vorübergehend geringer wird. Squire schließlich konnte den Zusammenhang zwischen erniedrigtem Serumalbuminspiegel und dem täglichen Albuminverlust durch den Harn beim N.S. zeigen (siehe Abb. 1, 5.7)

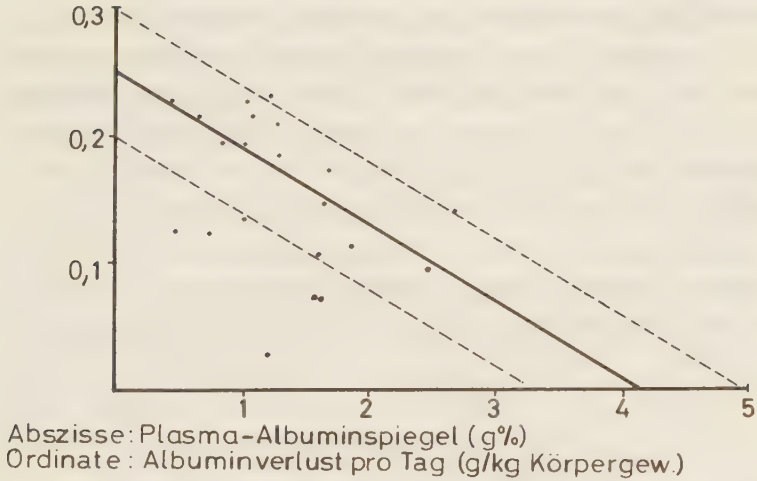


Abb. 1: Beziehung zwischen erniedrigtem Serumalbuminspiegel und den täglichen Albuminverlusten im Harn beim nephrotischen Syndrom (nach J.R.Squire u.M. 1957).

c.) Fettstoffwechsel.

Lipoidämie ist eins der Hauptsymptome des N.S. und deswegen prägt Munk 1913 den Begriff der "Lipoidnephrose", der auch von Volhard und Fahr übernommen wurde. Die Chemie der Lipoidproteine wurde von Eder, Ondey und anderen beschrieben (2,14a,32,87). Plasmalipoide bestehen aus Cholesterin, Cholesterinestern, Phospholipoiden und Triglyceriden. Dazu gehören noch die freien Fettsäuren. Sie sind im Wasser unlöslich, aber in relativer hoher Konzentration in klarer Lösung im Plasma vorhanden. Diese Löslichkeit ist durch Verbindung mit Proteinen und Polypeptiden, die dann als "Lipoproteide" bezeichnet werden, möglich. Hohe Konzentrationen von Neutralfetten geben dagegen dem Plasma ein trübes, "milchiges" Aussehen.

Die Normalkonzentrationen der einzelnen Fraktionen nach Eggstein und ihre Veränderung beim N.S. sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Blutfette, normal und beim N.S.

	Cholesterin ges.	Ester	Phosphat	E-Fettsäuren	Neutralfett
normal	210 ± 56	158=65-75%	150-250	369 ± 56	100 (mg%)
nephrot.	680-1440	600-1020	420-840	1080-2330	712-1895

Veränderungen beim N.S.:

Das Serum von Patienten mit N.S. ist charakteristisch durch eine starke Zunahme aller Lipoidbestandteile, sowohl mit quantitativer als auch qualitativer Änderung der Zusammensetzung. Es ist bekannt, daß Heparin, i.v. angewandt, schnelle Klärung eines milchigen Plasmas bewirkt. Dieser "Klärfaktor" wurde von Kern (46) als ein durch Heparin aktivierbares Lipoprotein identifiziert. Da beim N.S. oft ein milchig-getrübtes Serum beobachtet wurde, versuchten einige Untersucher diesen "Klärfaktor" auch beim nephrotischen Syndrom anzuwen-

den, aber ohne Erfolg (72, 73). Sie schrieben dies dem Fehlen des Akzeptorproteins zu und glauben, daß die Verminderung des Albumins eine der Ursachen des die Lipoidämie auslösenden Prozesse ist.

Mechanismus der Hyperlipidämie:

Friedman und Mitarbeiter konnten im Experiment folgendes zeigen: Wenn man Versuchstieren vor Spritzen eines nephrotoxischen Serums die Ureteren ligierte, um den Albuminverlust zu vermeiden, trat kein Anstieg des Cholesterins oder der Lipoide auf. Trotzdem konnten die anderen Symptome beobachtet werden.

Heyman und Mitarbeiter fanden dagegen keine Korrelation zwischen der Schwere der Hypalbuminämie und Hyperlipämie bei nephrotischen Ratten. Ihre Ergebnisse führten sie dazu, eine causale Rolle der Hypoproteinämie bei der nephrotischen Hyperlipämie abzulehnen (40). Sie konnten im Gegenteil in ganz frühen Stadien von akuter Glomerulonephritis bei Kindern sogar flüchtige Hyperlipämien zeigen, ohne daß sich schon eine Hypalbuminämie gebildet hatte.

Marsh und Drobkin zeigten eine gesteigerte Synthese von Fettsäuren und Cholesterin trotz erhöhtem Cholesteringehalt von Blut, Leber und Niere bei nephrotischen Ratten.

Als Erklärung der bestehenden Lipidämie bei der menschlichen Nephrose besteht bis heute keine Hypothese, die alle gefundenen Daten vereinigen könnte. Baxter und Mitarbeiter fanden allerdings doch eine Beziehung zwischen Abfall von Albumin und Anstieg der Serumlipoide, obwohl auch hier klinische Untersucher Ausnahmen fanden.

d.) Ödeme.

Die oft hochgradigen Ödeme sind das eindrucksvollste Zeichen beim N.S. und führen auch gewöhnlich den Patienten zum Arzt. Eine Zeit lang wurden sie als ein kardiales Versagen zu erklären versucht. Sie treten bei fast allen Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt auf, sind aber zur Diagnosestellung nicht nötig.

Pathogenese:

Übereinstimmend wird dem immer nachweisbaren Albumindefizit, das seine Ursache in der gesteigerten Kapillarpermeabilität hat, eine zentrale Rolle im Entstehungsmodus zugeschrieben. Squire und Mitarbeiter zeigten den direkten Zusammenhang zwischen Serumalbumin und kolloidosmotischem Druck. Ihren Untersuchungen nach entsprechen 2 g% Albumin ein kolloidosmotischer Druck von 20cm Wassersäule und einem Druck von 10 cm ein Albumingehalt von etwa 1g. Sie fanden Ödeme, wenn die Albuminfraktion unter 1.6 g% (entsprechend 16c m Wassersäule) fiel. Metcoff weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die einfache Hypothese des reduzierten onkotischen Drucks weder die periodische Auslösbarkeit des nephrotischen Ödems erklärt, noch auf andere Kriterien des Syndroms bezug hat. Er betont nachdrücklich die Bedeutung des renalen homöostatischen Mechanismus bei der Eigenart der nephrotischen Flüssigkeitsansammlungen. Er zeigte, daß bei Bildung von Ödemen die Exkretion einer hypertonischen Kochsalzlösung, die infundiert wurde, gestört ist, während sie bei ACTH-stimulierter Diurese im ödemfreien Intervall normal war. Er deutete diesen Befund so, daß die tubuläre Reabsorption von Natrium und die Exkretion von Kalium im N.S. eine homöostatische Antwort der Nieren auf einen reversiblen Zellschaden ist, der einen Kaliumverlust und damit gleichzeitig eine Natriumretention verursacht. Wesson berichtete, daß die glomeruläre Filtra-

tionsrate während der Diurese und Abnahme der nephrotischen Ödeme meßbar anstieg und schließt daraus: "Wenn ein zufälliger Irrtum der Messung ausgeschlossen werden kann, es möglich ist, daß dann die Filtrationsrate ... ein ausreichender Grund für die beobachtete Chlorid-Diurese ist".

Eine Verminderung der Glomerulusfiltration und Nierendurchblutung kann meist aus dem um 20 - 30 % verminderten Blutvolumen erklärt werden (90). Da jedoch auch normale bis subnormale Glomerulusfiltration bei einigen Nephrosepatienten beobachtet wurden, akzeptieren verschiedene Autoren die Änderung der renalen Hämodynamik als einzige Erklärung für Kochsalzretention und Erhöhung der Filtrationsrate als einzigen Mechanismus für Diurese nur ungern (13, 16).

Luetscher entdeckte das Mineralocortoid Aldosteron, das Natriumretention und Kaliumausschwemmung durch tubuläre Beeinflussung bewirkt. Im Urin von Nephrotikern wurden daraufhin bei Untersuchungen während der Phase der Natriumretention hohe Aldosteronwerte gefunden, die bei Eintritt der Diurese abfielen (61).

Es ist bekannt, daß eine Hypovolämie als Stimulator einer erhöhten Aldosteronproduktion angesehen werden kann (18). Nach Untersuchungen von Nieth war das Plasmavolumen, bezogen auf das Körpergewicht, bei expandiertem extrazellulärem Raum erniedrigt. Eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge im akuten Stadium des N.S. sind wiederholt beschrieben worden, so z.B. von Bock und Mitarb., Sarre. Parallel mit der Verschiebung der Flüssigkeitsräume geht eine Kochsalzretention, die sich im Durchschnitt im Serumionogramm nicht ausprägt (71). Davis zieht das Renin-Angiotensin-System als Aldosteronregulator vor, da dies eine physiologische adäquatere Erklärung für die Erscheinung von Ödemen in der weit aus größten Zahl der Nephrosepatienten bringe.

Zusammenfassend sieht Kleinschmidt die Ödempathogenese folgendermaßen:

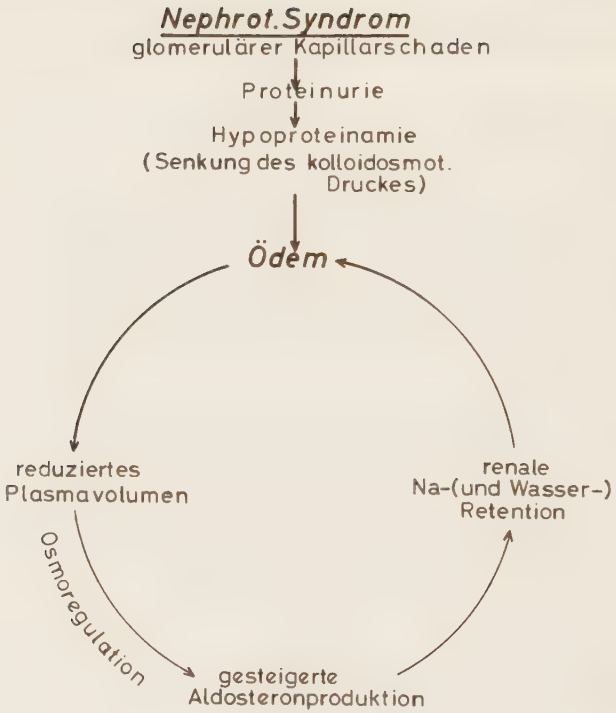


Abb. 2: Schema der Ödempathogenese beim nephrotischen Syndrom (verändert nach A. Kleinschmidt).

e.) Elektrolytstörungen.

Das Serumionogramm ist im allgemeinen nicht, oder nur uncharakteristisch verändert. Gelegentlich wird eine Hypokaliämie, die dann meist mit einer Hypernaträmie einhergeht, beschrieben. Das Gesamtnatrium des Körpers ist erhöht (33). In mehr als der Hälfte der Fälle wurde eine eindeutige Hypocalcämie gesehen, die teils als Folge der Hypoalbuminämie (66), teils als gesteigerter Ca-Verlust durch den Darmtrakt gedeutet wird (Hungerland).

V. Differentialdiagnose:

Verlauf und Prognose sind eng mit der Differentialdiagnose verbunden, das heißt, mit der Frage, ob es sich um die reine oder gemischte Form handelt (membranöse oder lobuläre Form der Glomerulonephritis). Linneweh (55) nimmt im allgemeinen bei normalem Blutdruck und Rest-N und nur geringer Hämaturie eine reine Form an. Er schreibt, daß "die klinische Erfahrung lehrt, daß ein N.S. vor allem im Anfangsstadium schwer einzuordnen ist, eine Verlaufskontrolle ... aber in vielen Fällen eine Entscheidung bringt".

Reubi meint, daß sich ein Teil der Fälle durch Clearenceuntersuchungen einordnen lassen. Bei der reinen Nephrose ist der renale Plasmastrom normal, das Glomerulusfiltrat kann auf der Höhe der Erkrankung etwas erniedrigt sein. Die Nephritisnephrose zeigt dagegen eine Erniedrigung sowohl des Glomerulusfiltrates als auch des renalen Plasmastromes.

VI. Therapie:

Im Vordergrund jeglicher Therapie steht heute die aetiologische Behandlung, das heißt der Versuch, durch Beseitigung der bekannten oder

vermuteten Ursache von einem Leiden zu heilen. Dementsprechend sind beim N.S. in erster Linie chronische Infektionen intensiv zu behandeln, sowie Streuherde und toxische Einflüsse nach Möglichkeit zu beseitigen. Die heutige Therapie der Wahl ist die Anwendung von Antibioticis und ACTH mit Nebennierensteroiden. Daneben hat aber auch eine intensive Allgemeinbehandlung zu erfolgen.

a.) Diät.

Von den allgemein-therapeutischen Maßnahmen ist die Einhaltung einer Diät die wichtigste. Diese soll kochsalzarm, eiweißreich und hochkalorisch sein. Bei vorhandenen Ödemen ist eine strenge Na-arme Kost angezeigt, bei den meisten Patienten kann man sich aber darauf beschränken, die Nahrung ohne Kochsalz anzurichten und daneben als Eiweißzulage salzarme Milchprodukte zu reichen.

Die eiweißreiche Diät bei Patienten, die ständig große Mengen Protein verlieren, ist weniger eine kausale als palliative Maßnahme. Sarre empfiehlt, sich bei der Eiweißzulage nach dem Verlust durch die Nieren zu richten, so daß keine negative Stickstoffbilanz auftritt. Um dem endogenen Eiweißabbau entgegen zu wirken, soll die Kost möglichst kalorienreich sein, d.h. sie soll viele Kohlenhydrate in konzentrierter Form enthalten.

In das Gebiet der diätetischen Behandlung gehört schließlich noch die Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr bei fehlender Stickstoffretention.

b.) Ödemausschwemmung.

Die Ödeme können einerseits durch Beschränkung der Wasseraufnahme, andererseits durch Bettruhe und Diureticis angegangen werden. Aber jede Therapie muß von Anfang an zum Scheitern verurteilt

sein., solange das Serumeiweiß nicht einen bestimmten kolloidosmotischen Druck erreicht. Deswegen wird eine Plasmainfusion häufig als gutes Diuretikum empfohlen.

Früher wurde mit gutem Erfolg Liquor Kalii acetici, Calcium- oder Ammoniumchlorid angewandt. Einen befriedigenden Rückgang der Ödeme sah man auch unter der von Osman eingeführten Alkalitherapie, die nicht nur eine gute Diurese in Gang brachte, sondern durch die Alkalisierung des Harns einen Rückgang der Proteinurie zur Folge hatte.

Epstein empfahl 1926 zur Ausschwemmung die Anwendung von Thyreoidin. Interessant ist dabei, daß die empfohlenen hohen Dosen (0,8 - 1,2 g/die) ohne nenneswerte Folgen vertragen werden.

Die Ödeme werden heute meist durch Verwendung der modernen Diureticis ausgeschwemmt. Und zwar werden die Saluretica den Quecksilberdiuretica und den Carboanhydrasehemmern vorgezogen, da sie nur geringe Nebenwirkungen haben und keine Acidose verursachen. Allerdings haben sie einen kaliuretischen Effekt und gelegentlich soll es zu einem Anstieg der Harnsäure kommen. Es muß deshalb auf eine eventuelle Elektrolytstörung geachtet werden und der Rest-N im Serum regelmäßig kontrolliert werden.

c.) Umstimmungstherapie.

Es wurde beobachtet, daß sich manchmal auf interkurrente Infekte plötzliche Remissionen einstellten. Darauf beruht die Fiebertherapie mit Pyrifer- und Malariakuren. Obwohl solche Heilungen durch Infekte an sich wünschenswert sind, muß doch die ausgesprochene Infektanfälligkeit durch kontinuierliche Verabreichung von Antibioticis bekämpft werden.

d.) Steroide und Corticotropin.

Im letzten Jahrzehnt kam besonders die Behandlung mit Nebennierenrindensteroiden zur Anwendung. Wenn Initialergebnisse erzielt werden, halten Lange und Mitarb. eine intermittierende Steroidbahandlung sogar über Jahre hindurch für angezeigt. Es wird heute zumeist Prednison und seine Derivate, die weniger NaCl-retinierend und Blutdrucksteigernd sind, verwendet. Lange gibt in den ersten drei Tagen jeder Woche bis 80 mg Prednison als Erhaltungsdosis, wenn vorher der Rückgang der Proteinurie und die Ausschwemmung der Ödeme durch ACTH-Infusionen erreicht wurde. Der Wirkungsmechanismus der Corticosteroide beim N.S. ist noch nicht genügend geklärt, beruht aber wahrscheinlich sowohl auf der Verminderung der Aldosteronproduktion (Sarre), als auch auf der Hemmung der Antikörperbildung. Die Glucocorticoide sollen selektiv die glomeruläre Permeabilitätsstörungen bessern oder sogar beseitigen, wie von Spühler und Zollinger bei der experimentellen Masuginephrose nachgewiesen wurde, und führen, durch intravitale Nierenbiopsien bestätigt, zu einem Rückgang der Veränderungen an den glomerulären Basalmembranen. Sarre führt die Erfolge der künstlichen Fiebertherapie auf eine Mobilisierung der Nebennierensteroide zurück.

VII. Eigene Untersuchungen.

A) Krankengut.

Unsere eigenen Untersuchungen erstreckten sich auf ein Kollektiv von 64 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen aus den Jahren 1935-1964. Über die Altersverteilung zu Beginn der Erkrankung (Zeitpunkt des Auftretens eines N.S.) unterrichtet die Abb. 3 auf Seite 18. Von den beobachteten Patienten litten 53 an einer Glomerulonephritis, und zwar 47 an einer chronisch-diffusen, 2 an akuter und die restlichen 4 an einer subchronischen Form. Sechs Patienten hatten eine sogenannte "reine " Nephrose. Bei je einem wurde als Grundleiden gefunden: Primär chronische Polyarthritis, Pyelonephritis, Lues, sekundär chronische Polyarthritis und "Nephrose nach Seifenabort". (Keine tox. Nephrose).

B) Klinische Befunde.

Alle Patienten hatten zu Beginn der Erkrankung die charakteristischen Zeichen des N.S., das heißt, sie zeigten Proteinurie mit Hypoproteinämie und mehr oder weniger ausgeprägte Ödeme. Der Beginn war im allgemeinen schleichend. Das erste Zeichen, welches die Patienten beunruhigte und veranlaßte, einen Arzt aufzusuchen, war das Auftreten von Ödemen. Subjektiv empfindet er nur eine allgemeine Müdigkeit, manchmal auch eine Inappetenz,oft ist das Durstgefühl gesteigert. Die Haut ist bleich und zwar nicht nur wegen des Ödemes, sondern weil sich häufig eine Anämie einstellt.

Während der Entwicklung eines Schubes beobachten viele selbst, daß sie "weniger Wasser lassen können" und der Urin dunkler gefärbt und schaumig ist.

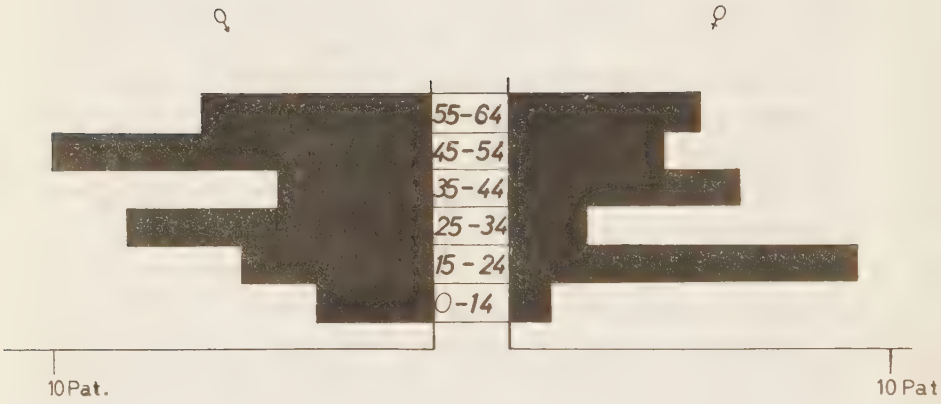


Abb. 3: Altersverteilung des nephrotischen Syndroms bei 64 Patienten der Tübinger Medizinischen Universitätsklinik von 1934 - 1964.

1.) Ödeme.

Wie schon gesagt, zeigten sämtliche Patienten bei Beginn ihrer Krankheit Ödeme, bei Klinikaufnahme waren sie nur noch bei etwa 2/3 nachweisbar. Eine ausgesprochene Anasarka hatten nur 9 von 64. Sie hatten neben einem starken Ascites auch Ergüsse in der Pleurahöhle, die aber nur geringe Atembeschwerden machten.

Eine deutliche hydrostatische Abhängigkeit zeigte sich daran, daß die ersten Zeichen von Ödemen in der Regel als "geschwollene Beine" oder als "Wasser in den Beinen" geschildert wurden. Ein besonders eindruckvolles Bild bot ein 15-jähriger Lehrling, der angab, daß er eines Nachts an Atemnot aufgewacht sei, der Hals und das Gesicht seien geschwollen gewesen. Am nächsten Tag ging er wie gewöhnlich zur Arbeit. Gegen Mittag sei der Hals abgeschwollen gewesen, während sein Bauch an Umfang zugenommen habe. Am Abend seien dann die Beine "ganz dick" gewesen. In der Nacht ist er dann wieder an Atemnot aufgewacht und die Beschwerden hätten sich wie am Tag zuvor, in der gleichen Reihenfolge wiederholt. Der Hausarzt stellte eine Proteinurie fest und überwies den Patienten in die Klinik.

2.) Blutdruck.

Bei 22 Patienten war der Blutdruck ständig diastolisch über 90 mm Hg. Die meisten dieser Patienten wiesen auch Augenhintergrundsveränderungen im Sinne einer Retinopathia angiospastica (albuminurica) auf. Nur drei Patienten hatten eine Dauerhypertonus über 200 mm Hg systolisch. Von diesen hypertonischen Fällen wiesen 9 einen diastolischen Blutdruck zwischen 120 und 140 mm Hg auf.

3.) Sonstige klinische Zeichen.

Ein stetes Zeichen ist die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, die sich wohl in erster Linie aus der gestörten Ver-

teilung der Plasmaeiweißkörper erklären läßt.

BSG in der 1. h	bis 50 mm	bis 100 mm	über 100 mm n.W.
Patienten	26	24	14

Tabelle 2
BSG bei 64 Patienten mit N.S.

Der höchste Wert der BSG lag bei 130 mm in der ersten Stunde nach Westergren (n.W.) bestimmt. Dabei wurde ein Gesamteinweiß im Serum von 3,6 g% und 22 rel.% Albumin gemessen. Im allgemeinen bot das Herz klinisch nichts auffälliges. Dagegen waren im Elektrokardiagramm einigemale deutliche Veränderungen im Sinne einer Negativierung der T-Welle und Senkung des ST-Segments festzustellen. Von Wuhrmann wurde dies als Myokardose bei Dys- und Hypoproteinämie, während Reubi auch an ein Ödem des Myokards, Elektrolytstörungen oder ungenügende Blutversorgung denkt.

C) Laboruntersuchungen.

1.) Rotes Blutbild.

Die meisten Patienten fallen, wie schon oben angeführt, durch ihr blasses Haufkolorit auf. Dies mag wohl manchmal seine Erklärung in dem ausgesprochen weichen Ödem der Haut finden, in der Hauptsache handelt es sich aber auch um eine mehr oder weniger starke Anämie.

Von unseren Patienten zeigten 30 (= 48 %) eine Anämie mit Erythrocytenwerten (Mill/mm^3) von 4.2 bis 2.7. Davon waren 75 % normo-

chrom, während der Rest sich zu etwa gleichen Teilen aus hypo- und hyperchromen Anämien zusammensetzte.

Von den anderen 34 Patienten wiesen immerhin 9 (= 14 %) eine verschiedengradige Polyglobulie, das heißt Erywerte über 5,5 bis maximal 6,7 Mill/mm^3 bei einem Hb-Gehalt bis 20 g% und einem Durchschnittsalter von 37 Jahren auf.

Von den restlichen 25 hatten 16 eine Ortho-, 6 eine Hypo - und drei eine Hyperchromasie bis zu einem Höchstwert von 45 g.10^{-12} Hämoglobin pro Erythrocyt.

2.) Weißes Blutbild.

Bei 23 Patienten fand sich eine Leukocytose von über 12 000 (bei einem Patienten sogar von über 40 000). In fast allen Fällen konnte dies aber auf Infekte zurückgeführt werden. Das Differentialblutbild war in diesen Fällen normal, vor allem wiesen sie keine Eosinophilie auf. In einem Fall bestand eine Leukopenie von unter 3 700 Zellen pro mm^3, hier bestand eine Eosinophilie von 6 rel.%.

Bei 14 Patienten (= 22 %) konnte eine deutliche Eosinophilie nachgewiesen werden.

Die einfachsten Blutgerinnungszeiten (Gerinnungs- und Blutungszeit, Thrombocytenzahl) waren bei allen normal, nur eine Patientin fiel durch rezidivierendes Nasenbluten und Hämatombildung bei Bagatelltraumen auf. Bei Gerinnungsanalyse zeigte sich dann, daß bei einer Thrombocytenzahl bis 600 000, sonst normalen Gerinnungsbefunden eine Vollblutgerinnungszeit von 45 min. bestand. Da bei der Mutter ähnliche Symptome bekannt waren, wurde eine familiäre Thrombasthenie angenommen. Außerdem war bei einem Patienten ein früherer Mb.Werlhoff durch Milzexstirpation voll ausgeheilt.

3.) Serumuntersuchungen.

a) Harnstoff und Kreatinin:

Bei 34 der Patienten war das Serumkreatinin über 1,3 mg%, während nur bei 28 auch der Harnstoffspiegel erhöht war. Dabei lag bei 7 dieser 34 bei normalem Harnstoff das Kreatinin zwischen 1,5 und 1,9, bei 4 Patienten mit erhöhtem Harnstoffgehalt des Serums (55-70 mg%) wurde ein normales Kreatinin (0,7-0,9 mg%) bestimmt. Fünf Patienten wiesen bei der Aufnehme ein Kreatinin über 5 mg% mit paralleler Erhöhung des Harnstoffes auf.

Bei den restlichen 30 Kranken waren die Retentionswerte normal.

b) Serumeiweiß:

Bei der quantitativen Bestimmung der Gesamteiweiße fanden wir folgende Werte:

Tabelle 3

Serumeiweiß bei 52 Patienten.

S.E.	3-4 g%	4-5 g%	5-6 g%	über 6 g%
Pat.	10	22	12	8

Die mit Hilfe der Elektrophorese differenzierten Eiweißfraktionen zeigten ein sehr charakteristisches Diagramm:

Tabelle 4

Elektrophoresediagramm bei 21 Patienten

	Albumin	Globulin			
		alpha$_1$	alpha$_2$	beta	gamma
erniedrigt	100	-	-	-	45
normal	-	70	-	5	35
erhöht	-	30	100	95	20

Dabei schwankte der Albumingehalt zwischen 20 und 45 rel.%, $alpha_1$ - zwischen 6 und 11, $alpha_2$- zwischen 18 und 47, beta-zwischen 12 und 26 und gamma-Globulin zwischen 7 und 25 rel.%

c) Cholesterinspiegel:

Von 39 Patienten, bei denen der Cholesterinspiegel bestimmt worden war, zeigten 30 eine Erhöhung, das entspricht 77 % des Krankengutes. Bei der Trennung in freies und verestertes Cholesterin konnte kein signifikanter Anstieg einer der beiden Fraktionen festgestellt werden.

d) Elektrolyte:

Eine Aussage über Elektrolytstörungen läßt sich, wie Tabelle 5 zeigt, bei Serumuntersuchungen nicht machen. Sie kommen erst, wie Nieth zeigen konnte, durch Bilanzuntersuchungen zum Vorschein.

Tabelle 5

	Na	K	Cl	Ca
erniedrigt	1	1	7	2
normal	33	31	20	23
erhöht	9	6	1	-

e) Antistreptolysintiter:

Der AST wurde bei 10 Fällen innerhalb der ersten 4 Krankheitswochen untersucht. Er war nur einmal erhöht. Im einzelnen verzeichneten wir folgende Werte:

ASTO-E-	0	80	120	160	320
Fälle	1	4	2	2	1

Tabelle 6: ASTO bei 10 Patienten.

4.) Urinuntersuchungen.

Bei allen Patienten wurde bei der Aufnahme routinemäßig bei der Untersuchung des Harns der tägliche Gehalt (= 24 Stundenmenge) an Eiweiß, das spezifische Gewicht, Sediment und die Reaktion bestimmt.

a) Proteinurie:
Sämtliche Patienten wiesen bei der Aufnahme eine mehr oder minder starke Proteinurie auf. Wir bestimmten den Eiweißgehalt mit der Methode nach Esbach und fanden dabei eine tägliche Eiweißausscheidung von 1/4 bis über 25 ‰, entsprechend von etwa 6 bis 40 g pro Tag. Im Gesamten zeigte sich folgende Stärke der Proteinurie:

Tabelle 7

Proteinurie bei 64 Patienten

‰ Esbach	bis 5	bis 20	über 20
% Pat.	33	56	11

Bei der elektrophoretischen Untersuchung der Urine wiesen diese ein spiegelbildliches Verhalten zum Serum auf: alle zeigten bei niedrigem Serumalbumin eine hohe Albuminzacke im Urin, während die Globulinzacken sämtlich niedrig waren.

b) Sediment:
Hämaturie: Schon Addis hat nachgewiesen und Frey bestätigte, daß auch die meisten normalen Menschen eine gewisse Mikrohämaturie aufweisen. Nach ihren Untersuchungen liegt das Maximum bei etwa 2 Mill. Erythrocyten pro Tag.

Von unseren Patienten zeigten nur 13 = 20 % Erythrocytenfreien Urin auf, eine Makrohämaturie wurde in keinem Fall beobachtet.

Leukocyturie: Merker und Frey fanden übereinstimmend in ihren Untersuchungen eine Tagesausscheidung von 650 000 Leukocyten als noch normal.

Bei uns wiesen nur zwei Patienten eine leukofreien Urin auf, dagegen wurden bei allen im Sediment Epithelien nachgewiesen.

Zylindrurie: Hauptsächlich wurden granulierte und hyaline Zylinder beobachtet, daneben aber auch vereinzelt Leuko-, Ery- und Wachszylinder.

Zusammenfassend ergab die Untersuchung des Urinsedimentes Folgendes:

Tabelle 8

Sediment bei 64 Patienten

	stark	mäßig	keine
Erythrocyt	11	40	13
Leukocyt	27	35	2
Zylindrurie	9	36	19

c) Glykosurie:

Bei 6 Patienten = 9 % wurde eine Ausscheidung von Zucker mit dem Urin beobachtet, obwohl der Blutzucker normal war. Die Glykosurie betrug zwischen 0,1 und 1,2 g%.

d) Konzentrationsversuch:

Bei jedem unserer Patienten wurde der Volhard'sche Verdünnungsversuch durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß nur in 3 Fällen = 4,7 % die Verdünnungsfähigkeit eingeschränkt war, und zwar in den Fällen, wo gleichzeitig eine Isosthenurie vorlag. Bei allen anderen war der Verdünnungsversuch nicht pathologisch ausgefallen.

Im Anschluß an den Trinkversuch wurde immer auch die Konzentrationsfähigkeit bestimmt. Bei 26 = 31 % war sie normal, d.h. mit der Verringerung der stündlichen Harnmenge stieg die Konzentration parallel an bis zu einem spezifischen Gewicht über 1026 g/l. 28 Patienten erreichten dagegen nur eine Konzentration die zum Teil wesentlich unter 1025 lag, bei 3 Fällen lag eine Isosthenurie vor.

e) Nierenclearence (Cl_{PAH} und Cl_{In}):
Die Nierendurchblutung, gemessen mit der Cl_{PAH} war bei den 10 untersuchten Fällen normal bis leicht erhöht. Sie betrug im Mittel 665 cm^3/min = 138 % der Norm.

Die Clearenc e für Inulin, als Maß für das Glomerulusfiltrat genommen, zeigte eine deutliche Einschränkung an unserem Krankengut auf 75,8 cm^3/min = 79,8 % der Norm.

Die mit Cl_{In}/Cl_{PAH} x 100 errechnete Filtrationsfraktion war mit 11,6 % erniedrigt.

Eine Korrelation zwischen der Größe des effektiven Plasmastromes und Höhe des Blutdruckes wurde nicht gefunden. Bei zwei Fällen, die klinisch als völlig ausgeheilt angesehen wurden, zeigte sich dennoch in der Clearence keine Normalisierung.

f) Phenolrotprobe:
Die Phenolrotprobe, zunächst von Rowentree und später von Moeller angegeben, gibt und wertvolle Hinweise auf die Tubulusfunktion. Sie wurde bei 11 Patienten durchgeführt. Neben einzelnen übernormalen Werten war sie häufig erniedrigt. Der Durchschnittwert betrug nach 15' 30,6%.

D) Zum Entlassungsbefund.

8 Patienten = 12,5 % wiesen bei der Entlassung keine, auf ein N.S. hinweisende Symptome auf. Das Serumeinweiß und Serumcholesterin war normalisiert, der Urin einweißfrei und der Sedimentbefund negativ.

10 Kranke = 15,5 % sind in der Klinik verstorben. Nur bei drei kam als Todesursache die Urämie und ihre Komplikationen in Frage.

46 Patienten = 72 % zeigten bei der Entlassung noch mehr oder minder deutliche Zeichen des Fortbestehens der Krankheit. Eine Erythrocyturie wiesen 33, alle 46 aber eine Proteinurie auf. Im Konzentrationsversuch zeigten 12 eine Einschränkung.

E) Einfluß der Therapie.

Wir teilten das Kollektiv der Patienten nach Art der Behandlung in drei Gruppen ein.

Gruppe A: 26 Patienten, deren Behandlung hauptsächlich symptomatisch war,, sie waren vor der Einführung der Antibiotica und NNR-Steroide in unsere Klinik aufgenommen worden .
Die Therapie erstreckte sich im wesentlichen bei ihnen auf Diät, Bettruhe und bei Ödemen Diuretica. Die Diät, die bei allen drei Gruppen gleich war, bestand aus einer eiweißreichen Kost, die hochhochkalorisch (fett- und kohlehydratreich) und kochsalzarm gehalten wurde. Patienten, bei denen eine Erniedrigung des Na-Spiegels im Serum vorhanden war, erhielten eine Kochsalzzulage.

Als Diuretica wurden damals hauptsächlich Osmanʼsches Pulver (bis 30 g /Tag), Thyreoidin (bis 3 x 0,3 g/Tag) und Harnstoff

(bis 3 x 20 g/Tag) verabreicht. Daneben wurde auch durch Blut- und Plasmainfusionen eine ausreichende Ödemausschwemmung erzielt. Bei den meisten wurde außerdem 1-2mal in der Woche ein Safttag eingeschoben, der bei allen zu einer überschießenden Diurese und Hebung des Allgemeingefühls führte.

Bei 2 Patienten konnte allein durch diese Obstsafttage eine Ausschwemmung der Ödeme erreicht werden und bei einem von ihnen ging dabei die Proteiurie von 26 ‰ auf 1/2 ‰ zurück.

Gruppe B: 17 Patienten, die neben der allgemeinen, symptomatischen Therapie mit Antibioticis behandelt wurden. Sie erhielten bei Herdsanierung und während des aktiven Stadiums der Erkrankung laufend prophyllaktisch Antibiotica. Es wurden hauptsächlich Penicillin und Streptomycin verwandt und zwar in Dosen 2-400 000 E, bzw. 1/2 bis 1 g pro Tag.

Gruppe C: Bei 21 Patienten wurde eine Hormonbehandlung mit ACTH und / oder Nebennierenrinden-Steroiden durchgeführt. Wir gaben am Anfang 60 - 80 mg Prednison (Ultracorten, Decortin) oder Prednisolon (Urbason) und zwar im Durchschnitt 8 Tage lang, bevor die Dosis reduziert wurde. Durch langsames herabsetzen der Dosis wurde ein Ausschleichen mit ACTH nicht notwendig.

Bei 8 wurde nur eine ACTH-Kur durchgeführt. Dabei erhielten sie im Durchschnitt etwa 50 E/die in Kochsalzinfusion, die bis zu 10 Stunden lief. Von dieser Patientengruppe konnten 4 als geheilt entlassen, bei zwei eine erhebliche Besserung festgestellt werden.

Gruppe C: Bei 2 Patienten wurde nach erfolgloser Steroidbehandlung eine künstliche Fiebertherapie durchgeführt. Es wurden Canthariden-blasen mit penicillin-hochempfindlichen Staphylokokken injiziert. Dies

führte in einem Fall zu einem Erysipel der Bauchhaut, in dem anderen mußte der Blaseninhalt erst subcutan in das Bein injiziert werden. In beiden Fällen kam es zu einem hochfieberhaften Krankheitsbild, das durch Penicillin gut beherrscht werden konnte, und im weiteren Verlauf zu einer vollständigen Remission.

Bei starker Hypo- und Dysproteinämie wurde nebenher eine Behandlung mit Testosteron oder Anabolica (Dianabol, Primobolan) durchgeführt.

In allen Fällen konnte die Hypoproteinämie gut beherrscht werden, dagegen wurde die Dysproteinämie kaum beeinflußt. Auch eine Wirkung auf die Proteinurie war zweifelhaft, d.h. nur in einem geringen Teil der Fälle konnte eine Besserung beobachtet werden. Zum Beispiel konnte bei einem Patienten durch 20 mg Dianabol/Tag das Serumeinweiß von 4,4 auf 5,9 g% angehoben werden, ohne eine elektrophoretische Änderung des Plasmas und eine Besserung der Proteinurie, die immer um 5-7 ‰ lag, zu erzielen. Über den Behandlungserfolg der einzelnen Gruppen unterichtet Abbildung 4.

Anschließend soll noch über zwei interessante Heilungen berichtet werden:

Fall 1:

Es handelt sich um eine 62-jägrige Frau, die schon seit mehreren Jahren über Schmerzen im rechten Oberbauch klagte, die sich etwa ein halbes Jahr vor Klinikaufnahme verstärkten. Vom Hausarzt wurde bei einer Untersuchung auch Eiweiß im Urin festgestellt. Die klinische Untersuchung ergab das Vorliegen einer Nephrose: das Serumeiweiß war auf 3,2 g% vermindert, die Albuminfraktion auf 20 % gefallen und die Beta- und Gamma-Globuline stark vermehrt. Im Urin wurde bis zu 20 ‰ Eiweiß ausgeschieden,an den Beinen und präsakral waren deutliche Ödeme nachweisbar. Die BSG war mit 52/105 n.W. stark beschleunigt. Der Blutdruck mit 140/70 normal. Im rechten Oberbauch bestand eine Druckschmerzhaftigkeit mit geringer Abwehrspannung, röntgenologisch wurden in der Gallenblase Konkremente nachgewiesen. Unter Antibioticis besserte sich der Allgemeinzustand

deutlich, worauf die Patientin in die Chirurgische Klinik verlegt wurde. Bei der Cholezystektomie fand sich eine chronisch entzündlich veränderte Gallenblase. Bei der Wiederaufnahme in unsere Klinik nach 14 Tagen waren die Ödeme völlig verschwunden, der Urin Albumin frei, das Serumeiweiß auf 6 g% gestiegen und das Elektrophoresediagramm zeigte einen normalen Verlauf.

Fall 2:

Hier handelt es sich um einen 24-jährigen Mann, der Mitte August 1956 mit Bauchschmerzen erkrankte und in einem auswärtigen Krankenhaus appendektomiert wurde. Wenige Tage nach der Operation beobachtete man ein gedunsenes Gesicht und fand eine Proteinurie von 12 ‰ Esbach. Bei der Aufnahme in unsere Klinik bestanden strarke Ödeme, Ascites, Pleura - und Pericardergüsse. Das Serumeiweiß war auf 4 g% vermindert, der Albumingehalt auf 15 %, das gamma-Globulin auf 5 % herabgesetzt. Es wurde zuerst durch eine vierwöchige ACTH-Decortin Behandlung versucht, eine Besserung zu erzielen, aber ohne Erfolg. Dann wurden Cantharidenblasen angelegt, die mit penicillin-hochempfindlichen Staphylokokken infiziert wurden, um eine Umstimmung zu erreichen. Erst nachdem der Blaseninhalt in das Bein injiziert worden war, bildete sich im Verlauf von drei Tagen ein hochfieberhaftes Eysipel aus, das durch Antibioticis gut beherrscht wurde.

Wie die Abbildung 5 zeigt, waren von diesem Zeitpunkt an im Urin keine pathologischen Bestandteile mehr nachweisbar. Er verlor etwa drei Kilogramm an Ödemen, das Serumeiweißbild normalisierte sich sehr rasch. Bei den Nachuntersuchungen bis 1960 ergab sich kein krankhafter Befund mehr. Als Rest der durchgemachten Glomerulonephritis besteht eine Einschränkung der Inulin- und PAH-Clearence. Der Patient machte 1959 eine Tonsillitis durch. Während dieser und der nachfolgenden Tonsillektomie blieben Serum- und Urinbefund völlig normal.

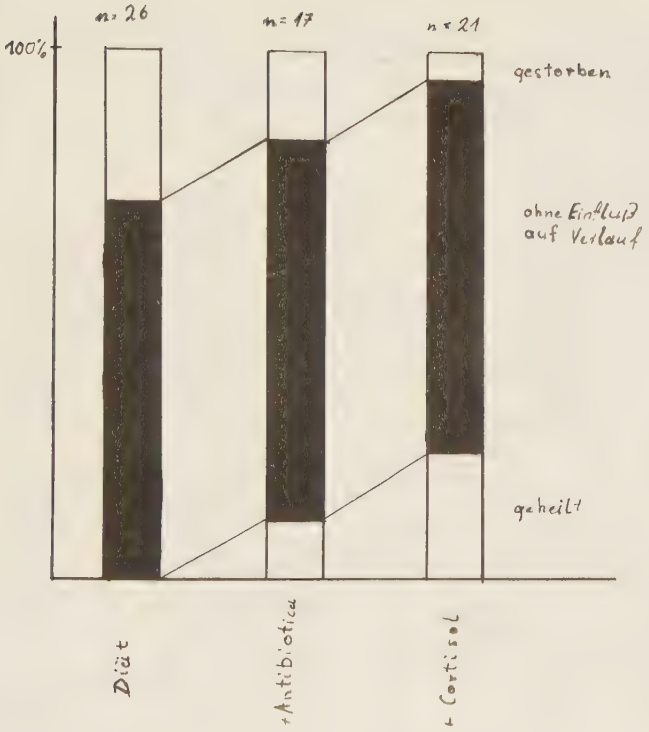


Abb. 4:Ansprechen auf Behandlung bei 3 Patientengruppen.

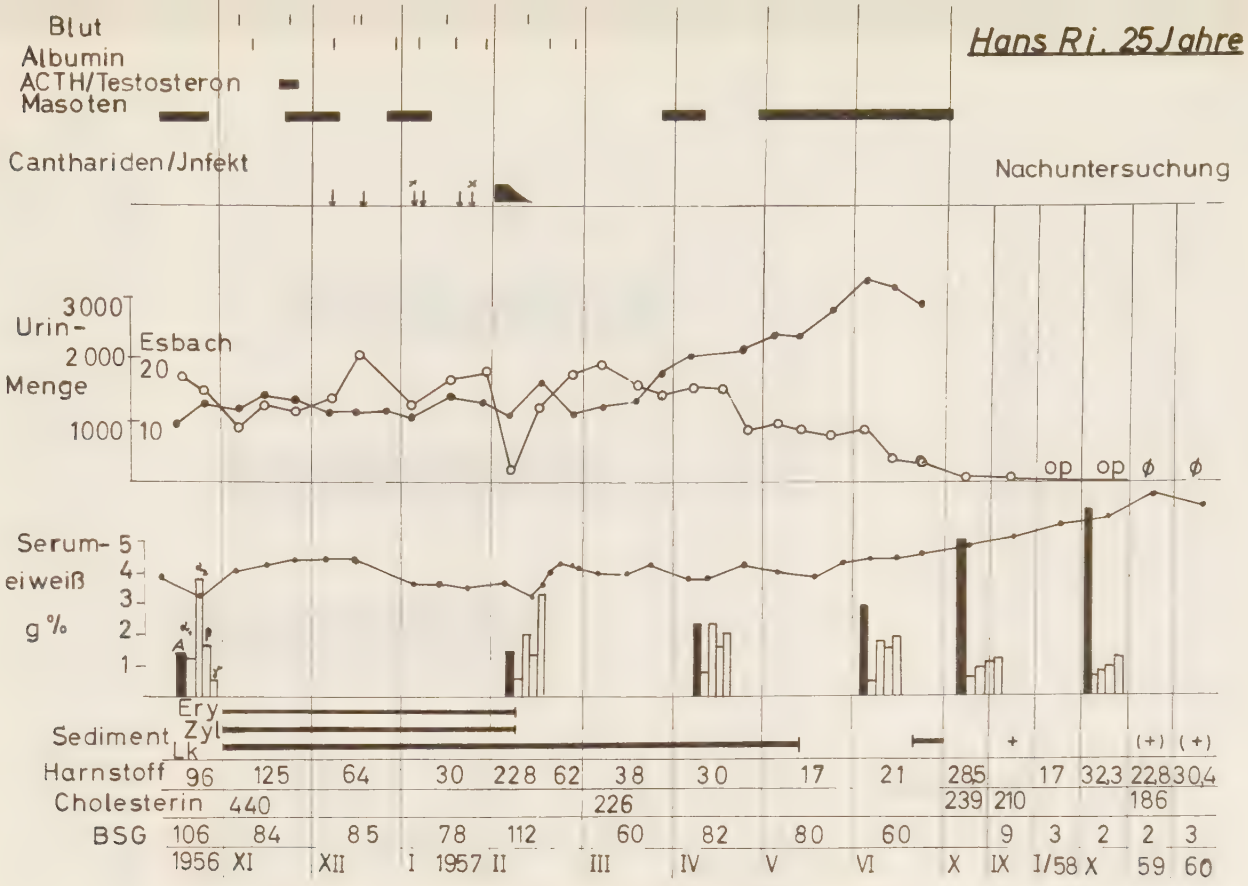


Abb. 5: Verlauf eines N.S. unter Behandlung mit Staphylokokkeninfektion.

VIII. Besprechung der Ergebnisse.

An einem Nephrotischen Syndrom erkrankten vorwiegend jüngere Patienten bis zum 35. Lebensjahr (33 Fälle = 51,6 %)., aber auch im höheren Alter tritt gelegentlich eine Erkrankung auf. Unsere älteste Patientin war 63 Jahre alt. Beide Geschlechter waren nahezu gleichmäßig befallen.

Als Vorkrankheit machten 28 % eine Angina durch, bei einem Fall kam es im Anschluß an einen Scharlach zu einer Nephritis, die später in die nephrotische Verlaufsform überging. Daneben waren Infektionen wie Appendicitis, Cholezystitis, multiple Pneumokokkenabscesse (nach Granatsplitterverletzung), Pneumonien und Furunkulose zu verzeichnen.

Weiter ist auf einen Fall hinzuweisen, der gleichzeitig an einer akuten Polyarthritis erkrankte und auf einen Anderen, bei dem es unter einer schon jahrelang bestehenden primär chronischen Polyarthritis zu einem N.S. kam. (Keine Amyloidose).

In je einem Fall waren als ätiologische Faktoren Lues und Tuberculose anschuldbar.

In 33 % der Fälle ließen sich keine Infekte in der Anamnese nachweisen.

Als Erkrankung mit nephrotischen Syndrom wurden bei uns geführt:

1. Nephritis mit nephrotischem Einschlag (Pseudonephrose)
2. Die sogenannte geniune (kryptogenetische) Lipoidnephrose.
3. Chronische Infekte (Lues, Tuberkulose, Pneumokokken)
4. Paraproteinosen (Amyloid, Hodgkin)
5. Gefäßerkrankungen der Glomerula (Kimmerstiel-Wilson, Altersnephrose)
6. Nierenvenen thrombosen

In dieser Arbeit wurde nur 1.) bis 3.) untersucht.

Die Bezeichnung "Nephrose" sollte unserer Ansicht nach nur noch als Attribut verwendet werden, es sollte vom nephrotischen Syndrom gesprochen werden. Einige Autoren wünschen selbst diese Bezeichnung zu vermeiden, so spricht z.B. Platt von "protein losing kidney" und Black einfach von "massivem renalem Ödem".

Das klinische Bild ist, wie schon oben ausgeführt, gekennzeichnet durch Proteinurie, Hypo- und Dysproteinämie, Ödeme und Lipoid- (Cholesterin-)ämie, wenn auch das Vollbild der Erkrankung heute selten geworde ist.

Volhard unterschied die "echte" Lipoidnephrose symptomatologisch von der "Nephritis mit nephrotischem Einschlag" durch das Fehlen von Blutdrucksteigerung, entzündlichen Sedimentbefund und Niereninsuffizienz. Dagegen wird heute dem Verhalten des Blutdrucks und des Harnsediments keine ausschlaggebende Rolle mehr beigemessen. Das Nephrosesyndrom hat nicht unbedingt normalen Blutdruck und fehlende Erythrocyturie zur Voraussetzung (100, 80).

Wenn auch das Zustandekommen der Serum- und Harnabweichungen noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist, läßt sich doch Folgendes als sicher, in Einklang mit der überwiegenden Mehrheit der Literaturangaben, feststellen.

Die Proteinurie ist die Folge der gesteigerten Permeabilität der Glomerula. Die Hypalbuminämie, die von Epstein auf den Eiweißverlust durch den Harn bezogen wird, ließ sich, in Bestätigung dieser Theorie, experimentell erzeugen: durch Plasmaphorese nach Bark und Kirk konnte an Tieren Hypoprotein- und Hypalbuminämie, Umkehr des

Albumin-Quotienten und Ödeme im Sinne eines N.S. erzeugen. Allerdings war diese Versuchsanordnung nicht in der Lage, an der Niere nephrose-ähnliche Veränderungen hervorzurufen. Dies spricht gegen die Vorstellung, daß Dysproteinämien von sich aus zu nephrotischen Nierenveränderungen führen könnten, wie es Lichtwitz, Wuhrman und Wunderly noch meinten.

An unserem Krankengut ließ sich ein Zusammenhang zwischen Serumeiweiß und der Höhe der Proteinurie feststellen, wie die Abb. 6 zeigt.

Die Erklärung der Hypo- und Dysproteinämie durch chronischen Eiweißverlust reicht aber nicht allein aus, da einmal der Eiweißverlust beim Plasmaphoreseversuch unvergleichlich größer ist als bei den meisten Fällen von N.S. beim Menschen, zum anderen sich ein N.S. sehr rasch entwickeln kann, ohne daß schon wesentliche Eiweißverluste durch den Urin aufgetreten sind. Kelley wies nach, daß beim N.S. eher eine gesteigerte Albuminbildung besteht und Maurer und Müller zeigten eine Globulinsynthese aus Albumin. Da von verschiedenen Untersuchern ein außerordentlich gesteigerter endogener Eiweißumbau festgestellt wurde, muß diese "überschießende Gegenregulation" (Sarre) als eine der Hauptursachen für die Dys- und Hypoproteinämie infolge der Überlastung der Blutbildungsstätten (vielleicht auch der Niere) angesehen werden.

Es gibt allerdings auch eine Auffassung, die die Vermehrung der Globulinfraktion als Regulation verstehen möchte, daß der Organismus auf eine Albuminverminderung durch Erhöhung der Globulinfraktion reagiert, um einen Ausgleich im kolloidosmotischen System zu erreichen (85). Wie Abb. 7 zeigt, besteht eine fast lineare Korrelation zwischen Albumin und Globulin.

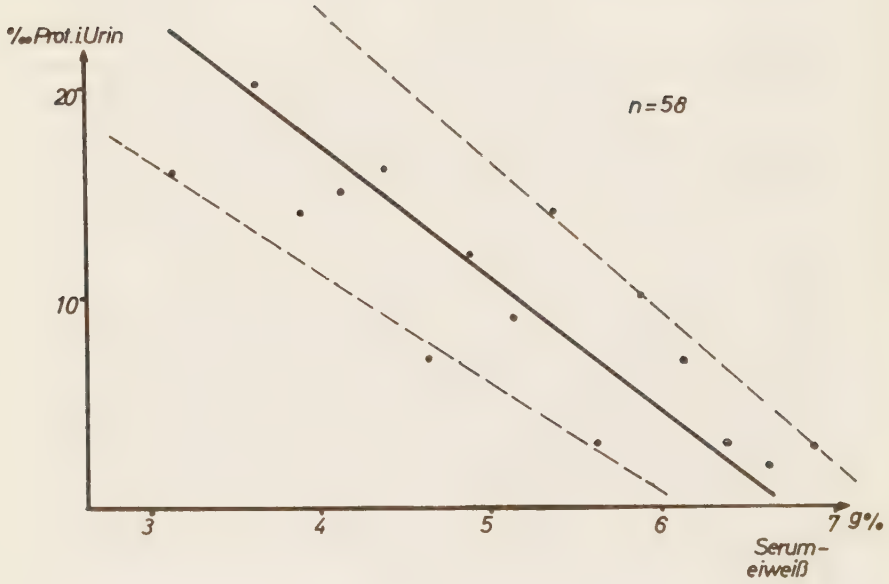


Abb. 6 : Beziehung zwischen Höhe der Proteinurie und des Serumeiweißspiegels.

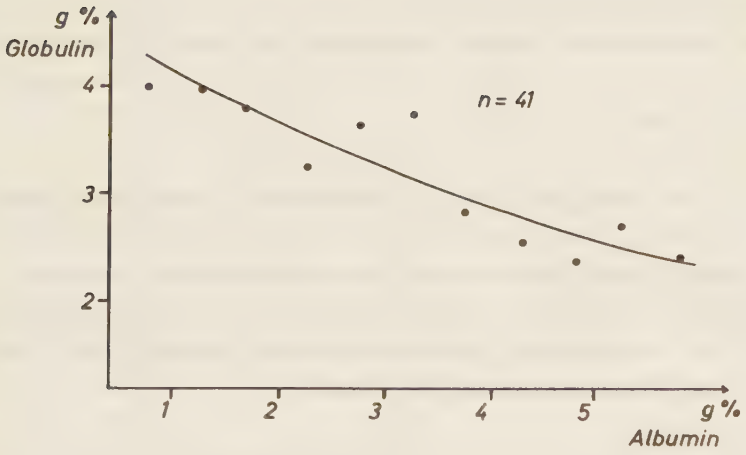


Abb. 7 : Korrelation des Serumalbumins zum Serumglobulin.

Bei der Hyperlipämie handelt es sich um eine sekundäre Veränderung, um die Folge des erniedrigten Albuminspiegels. Bennhold beobachtete bei einem Patienten mit Analbuminämie ohne Eiweißausscheidung eine Erhöhung des Lipidspiegels im Serum. Durch die Plasmaphorese läßt sich ebenso eine Hyperlipämie erzeugen, wie sie ausbleibt, wenn man bei experimenteller Nephrose die Senkung des Eiweißspiegels verhindert (81). Wir fanden, bei 27 Patienten bestimmt, daß zwischen der Senkung des Albumins und dem Anstieg des Cholesterins im Serum ein Zusammenhang besteht. Es wird aber von einigen Autoren bei der Entstehung einer Hyperlipämie ein renaler Faktor in Betracht gezogen (75, 44).

Die Pathogenese der Ödeme wird nicht einheitlich betrachtet. Sicherlich spielen mehrere Faktoren eine wesentliche Rolle. Infolge erniedrigtem Glomerulusfiltrat kommt es zu einer glomerulo-tubulären Gleichgewichtsstörung. Da der Tubulus nicht, oder nur gering geschädigt ist, er unverändert Natrium reabsorbiert, kommt es zur Retention von Wasser und Natrium im extrazellulären Raum (70).

Eine bedeutende, wenn auch zum Teil überschätzte Rolle, spielt die Erniedrigung des Bluteiweißes und damit des kolloidosmotischen Druckes. Durch Veränderung des kolloidosmotischen Druckes können jederzeit experimentell Ödeme hervorgerufen oder beseitigt werden. Allerdings haben sich die Ansichten über den pathogenetischen Mechanismus in dem Sinne gewandelt, daß die Senkung des osmotischen Druckes nur als Ausgangspunkt betrachtet wird. Wie aus Abb. 8 ersichtlich, besteht eine gewisse Abhängigkeit des Grades der Ödembildung von der Erniedrigung des Serumeiweißes, es ist aber hieraus andererseits auch ersichtlich, daß eine alleinige Ursache darin nicht liegen kann.

Die Hypoalbumanie genügt an und für sich nicht, denn Bennhold fand

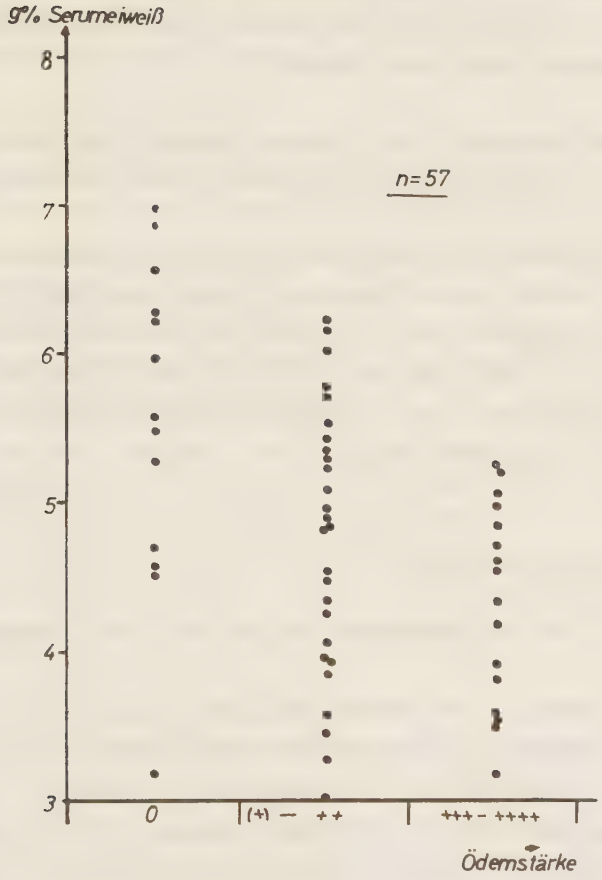


Abb. 8: Abhängigkeit des Grades der Ödembildung von der Erniedrigung des Plasmaeiweißspiegels bei 57 Patienten mit N.S.

bei seinem Patienten keine beträchtlichen Ödeme. Seit Luetscher (58) das Aldosteron entdeckte, wird diesem Hormon eine führende Rolle zugewiesen. Allerdings kann auch der Aldosteron-Überproduktion keine alleinige Schuld gegeben werden, da beim Conn'schen Syndrom im allgemeinen keine Ödeme auftreten.

Man muß nach wie vor einen allgemeinen diffusen Kapillarschaden annehmen. Denn gerade die Lokalisation kann als Hinweis gewertet werden.

Die Nierendurchblutung ist in den Anfangsstadien sowohl bei der "reinen" als auch bei der "gemischten" Form normal oder als Folge einer entzündlichen Hyperämie sogar erhöht. Es wurde über "reine Nephrosen" berichtet (Metcoff und Ruge, Barnet, Forman und Lauser), die bei wiederholten Clearence-Untersuchungen über längere Zeit oder für immer eine normale Inulin- und PAH-Clearence aufwiesen.

IX. Verlauf und Prognose.

Sarre teilt den Verlauf eines nephrotischen Syndroms in drei Stadien ein:

Stadium I	:	Stadium der Latenz
Stadium II	:	Das kompensierte Dauerstadium
Stadium III	:	Das dekompensierte Endstadium

Nach Abklingen der akut entzündlichen Prozesse geht ein großer Teil der Nephritiden in ein Stadium über, das sehr symptomarm ist und eine Heilung vortäuschen kann.

Zum Beispiel folgender Fall mit 16-jähriger Latenz:
Mit 40 Jahren Angina, akute Nephritis, wurde als geheilt entlassen, da Eiweiß im Urin negativ. Erst nach 16 Jahren wieder Beschwerden: Kopfschmerzen und Flimmern vor den Augen, später dann Schwellen

Beine und 7 %o Eiweiß im Harn. Bei Klinikaufnahme lag vor: geringe Ödeme, RR normal. Esbach zwischen 8,5 und 1,5 %o, Serumkreatinin und -harnstoff nicht erhöht. Dann ging es wechselnd, bis nach 1 1/2 Jahren folgender Befund erhoben wurde: keine Ödeme, RR 175/100, Harnstoff 332,5 und Kreatinin 12,6 mg%, Eiweiß i.U. 0,7-5 %o.

Nach kurzer Zeit kam er unter den Zeichen der Urämie ad Exitum (18 Jahre nach der akuten Nephritis. - Histologischer Befund: Schrumpfniere, chronische Glomerulonephritis, Halbmondbildung, partielle Verödung der Schlingen, nur noch wenige Glomerula erhalten. Tubuli weit, trübe Schwellung). Hier kam es also nach einem 16-jährigen Latenzstadium mit subjektiver Beschwerdefreiheit und objektiver symptomarmut zumcharakteristischen Endverlauf einer chronischen Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag.

Im Stadium der vollen Kompensation ist die Nierenfunktion auch unter der Belastung eines täglichen Lebens ausreichen, die N-Retentionswerte im Serum sind normal. Dieses Stadium kann Jahre anhalten, es wurden Fälle beschrieben, bei denen bis zu 50 Jahre ein kompensiertes Dauerstadium mit voller Leistungsfähigkeit bestand.

Daneben gibt es Fälle, die über Jahre einen mäßigen, erhöhten, aber nicht ansteigenden Rest-N haben und dabei voll leistungsfähig sind. Dies zeigt, daß die Nierenfunktion zwar eingeschränkt, aber ausreirend ist. Es kommt zu einem Gleichgewicht zwischen eingeschränkter Leistungsbreite der Niere und erhöhtem Konzentrationsgefälle.

Eine jetzt 36-jährige Patientin bekam mit 18 Jahren eine Nephritis, die nicht ausheilte, sonder in eine nephrotische Verlaufsform einer chronischen Nephritis überging, mit der sie nun schon seit 14 Jahren fertig wird. Schon 1951 bestand eine Erhöhung des Kreatinins auf 1,6 mg% und blieb seither immer etwa auf dieser Höhe, da sich die

Patientin streng an die vorgeschriebene Diät hält.

Im Stadium der dekompensierten Retention ist die Nierenfunktion nicht mehr ausreichend, trotz Einhaltung eiweißarmer Diät, genügend auszuscheiden. Es spielt sich kein Gleichgewicht ein, sondern es geht fließend über in das Endstadium, das heißt in das Zusammenbrechen aller Funktionen, in die Urämie.

Es gibt beim N.S. vier Verlaufsformen:

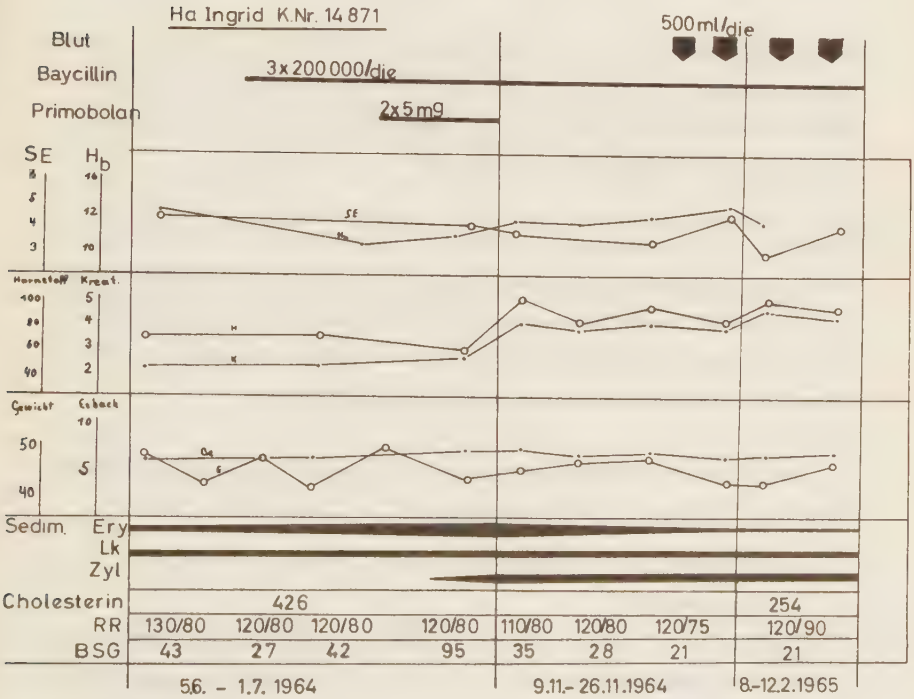
1. Vollständige Remission nach nur einem einzigen Schub
2. Schubweiser Verlauf mit langdauernden Remissionen
3. Schubweiser Verlauf mit partiellen, unvollständigen Remissionen.
4. Nephrotisches Syndrom mit progressiver Abnahme der Nierenfunktion.

Zur letzten Verlaufsform, da sie eine der häufigsten aus unserem Krankengut ist, soll das Beispiel einer heute 16-jährigen Patientin angeführt werden:

Sie erkrankte vor nunmehr 3 Jahren an einer Nephritis, die in ein N.S. überging. Es begann 1961, als sie mit Schwellungen der Beine und der Augenlider in einem auswärtigen Krankenhaus aufgenommen wurde. Dort wurde auch die Diagnose Nephrotisches Syndrom gestellt, und mit Steroiden behandelt, ohne Erfolg. Bei der ersten Klinikaufnahme Anfang August 1964 war das Kreatinin auf 4,0, der Harnstoff auf 76 mg% erhöht, bei der letzten Klinikaufnahme bei 5,1 bzw. 98 mg%. Näheres siehe Abb. 9.

Aus dem oben gesagten ergibt sich die Prognose des nephrotischen Syndroms. Die sogenannte "reine" Form verläuft günstiger als die "gemischten", es gibt Fälle, die nach einem Schub ausheilen, diese sind aber im Erwachsenenalter ziemlich selten. Häufiger sind die, die auf hohe Prednisondosen nicht oder nur zögernd reagieren. Nach Ehrich kann eine Nephrose nach vielen Jahren zur Niereninsuffizienz und Verödung der Glomerula führen, andererseits aber auch noch nach

Jahren ausheilen. Nach einer Statistik der Volhardschen Klinik ist die Lebensprognose der Nephrose (Nephritis mit nephrotischem Einschlag) im Erwachsenenalter wesentlich ungünstiger als die im selben Alter "reine" oder "Lipoid-Nephrose". Daran hat sich auch durch die moderne Corticoidtherapie nichts geändert, wenn sich auch die Lebenserwartung wesentlich verlängert zu haben scheint. Lebensweise und Therapie sind für die Lebensdauer der Kranken von entscheidender Bedeutung.



Zusammenfassung:

Das Nephrotische Syndrom stellt weder in aetiologischer noch in pathogenetischer Hinsicht eine Einheit dar. Pathogenetisch scheint bei der reinen Lipoidnephrose, als auch bei der nephrotischen Form der Glomerulonephritis und des Lupus erythematodes eine immunologische Basis im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion vorzuliegen. Für die Frage der verschiedenen Pathogenese der reinen Nephrose und des Nephrotischen Syndroms ist interessant zu wissen, daß sich durch den Modellversuch Masugis ebenso eine diffuse Glomerulonephritis als auch eine Nephrose erzeugen lassen.

Anhand eines Krankengutes von 64 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen aus den Jahren 1934-64 wird das klinische Bild, die Pathophysiologie und der Verlauf und die Prognose des Nephrotischen Syndroms besprochen.

Wenn auch das Volbild des N.S. heute selten geworden ist, so zeichnet sich das klinische Bild doch immer noch durch Proteinurie, Hypo- und Dysproteinämie, Ödeme und Lipoidämie aus. Es wird darauf hingewiesen, daß im Gegensatz zu Volhard, erhöhter Blutdruck und Erythrozyturie das Nephrosesyndrom nicht ausschließen.

Als gesichert und unabhängig von der Pathogenese. läßt sich Folgendes über die Ätiologie des Syndroms sagen:

1. Die Proteinurie ist die Folge der gesteigerten Permeabilität des Glomerulum.
2. Die Hypo- und Dysproteinämie beruht nur teilweise auf dem chronischen Eiweißverlust durch die Niere, denn es ließ sich sowohl ein gesteigerter endogener Eiweißumbau, als auch eine vermehrte Globulinsynthese aus Albumin nachweisen.

3. Die Hyperlipoidämie wird als Folge des erniedrigten Albuminspiegels aufgefaßt.
4. Die Entstehung der Ödeme erklärt sich einerseits aus dem gesenkten kolloid-osmotischen Druck mit sekundärem Hyperaldosteronismus und andererseits einem diffusen Kapillarschaden.

Als erprobte Therapie gilt heute: Nach Beseitigung eines ursächlichen chron. Infektes, Behandlung mit Nebennierenrindensteroiden unter Antibioticaschutz. Es wurden außerdem zwei Beispiele angeführt, bei denen nach erfolgloser Steroidbehandlung durch Umstimmung völlige Remission erreicht werden konnte.

Der Verlauf eines Nephrotischen Syndromes kann verschieden sein:
1. Vollständige Remission nach nur einem einzigen Schub.
2. Schubweiser Verlauf mit langdauernden Remissionen.
3. Schubweiser Verlauf mit partiellen, unvollständigen Remissionen.
4. Nephrotisches Syndrom mit progressiver Abnahme der Nierenfunktion.

In unserem Krankengut war die letzte Verlaufsform die Häufigste.

Literatur:

1 Barker, M.H. and E.J.Kirk: Experimental edema (nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patients. Arch.Intern.Med. 45, 319 (1930)

2 Baxter, J.H., H.C.Goodman and R.C. Havel: Hyperlipemie of nephrosis. J-Clin.Invest. 36, 873 (1957)

3 Baxter, H.J.: Lipoprotein patterns and effekt of albumin infusions in nephrosis. In Metcoff, U.(Ed.): Proc.Ninth ann.Conference in the nephrot. syndrome.N.Y.Nat.Nephrosis Foundation 1957, p.87.

4 Bayliss, L.E., P.M.T.Kerridge and D.S.Russek : The excretion of protein by the mammalian kidney. J. Physiol. 77, 386 (1937).

5 Bennhold, H.: Kongenitale Defektdysproteinämien. Verh. Kongress.inn.Med.62, 657 (1956).

6 Berman, L.B.and Schreiner, G.E.: Clinical and histological spectrum of the nephrotic syndrome.Am.J.Med.24, 249 (1958).

7 Black, D.A.K.: The treatment of renal diseases.Brit.Med.J. 1, 667 (1960).

8 Bock, H.E., H.Nieth und K.Solth: Anämie bei Niereninsuffizienz. Dtsch.med.Wschr.87, 573 (1962).

9 Bright, R.: Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cures of diseases by references to morbid anatomie. London 1827, 1836 in der Übersetzung von Epstein, Leipzig 1916.

10 Chinard, F.P., H.D.Lauson, H.A.Eder, R.L.Greif and A.Hiller: A study of the mechanism of proteiuria in patients with the nephrotic syndrome.J.Clin.Invest.33, 621 (1954).

11 Davis, J.O.: The control of aldosterone secretion. Physiologist 5, 65 (1962).

12 Eder, H.A.: The Lipoproteins of human serum.Am.J.Med. 23, 269 (1957).

13 Eder, H.A.?H.D.Lauson, F.P.Chinard, R.L.Greif, G.C.Cotzia and D.D.van Slyke: A study of the mechanism of edema formation in patients with the nephrotic syndrome. J.Clin.Invest.33, 636 (1954).

14 Ehrich, W.E., C.W.Forman, J.Seifer: Diffuse glomerular nephritis and lipoid nephrosis.Correlation of clinical morphological and experimental observations.Arch.Path. 54, 463 (1952).

14a Eggstein, M.: 'Die symptomatischen Lipidämien ". In:Klinik der Gegenwart. Bd. IX. Urban und Schwarzenberg. München, Berlin(1959)

15 Ellis, H.A. and K.W.Walton: Variations in serum complement in the nephrotic syndrome and other forms of renal diseases. Immunology 1, 234 (1958).

16 Emmerson, K. and W.W. Beckman:Calcium metabolism in nephrosis. A Description of an abnormality in calcium metabolism in children with nephrosis. J. Clin. Invest. 24, 564 (1945).

17 Epstein, A.A.: Thyreoid therapie and thyreoid tolerance in chronic nephrosis. J. Am. Med. Ass. 87, 913 (1926).

18 Epstein, F.H. :Renal excretion of sodium and the concept of a volume receptor. Yale J. Biol. Med. 29, 282 (1956).

19 Fahr, T.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. In Hanke, Fe und O. Lubarsch (Ed): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Vol. 6. Berlin, Springerverlag 1925.

20 Fanrsworth, E. B. :Acute and subacute glomerulonephritis modified by adrenocorticotropin. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.). 74, 57 (1950).

21 Farquar, M.C., R.L. Vernier and R.A. Good: An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis and Lupus erythematosus. J. Exper. Med. 106, 649 (1957).

22 Fishel, E.E. and D.C. Gajdusek: Serum complement in acute glomerulonephritis and other renal diseases. Am. Med. 12, 190, (1952).

23 Fontana, V.J., W.C. Spain and A.G. Desanctis: The role of allergie in nephrosis. N.Y. St. J. Med. 56, 3907 (1956).

24 Freeman, P., J.H. Peters and R.M. Kark:Studies on the localisation of gamma-globulin in the human Kidney. Clin. Res. 7, 277 (1959).

25 Frey, W.: Die häatogenen Nierenerkrankungen. Hdbch. inn. Med., 4. Aufl. Bd. 8, Berlin, Göttingen, Heidelberg:Springer 1951.

26 Friedman, M., R.H. Rosenman and S.O. Byers: The role of exogenous lipids in the hyperliemia and hypercholesteremia of nephrotic rats. J. Clin. Invest., 33, 1103 (1954).

27 Friedman, M. and S.O. Byers: Role of hyperlipemia in the genesis of hyperchoesterolemia. Proc. Soc. exp. Biol. 90. 496 (1955).

28 Friedman, M. and S.O. Byers:Role of hyperphospholipidemia in plasma in the pathogenesis of hypercholesterolemia. Am. J. Physiol. 86, 13 (1956).

29 Friedman, M., R.H. Rosenman and S.O. Byers:Study of possible causal role of lipoprotein lipase deficiency in nephrotic hyperlipemia. J. Clin. Invest. 38, 1036 (1959).

30 Friedman, M., R.H. Rosenman and S.O. Byers: Lipid and cholesterol content of hepatic lymph in experimental nephrosis. Am. J, Physiol. 190, 180 (1957).

31 Gitlin, D. and C. A. Jareway: An immun chemical study of the albumins of serum, urine, ascitic fluid and edema in the nephrotic syndrome. J. Clin. Invest. 31, 223 (1952).

32 Gordon, R. S. Jr.: Interaction between oleate and the lipoproteins of human serum. J. Clin. Invest. 34, 477 (1955).

33 Hagge, W., H. Hungerland und H. Weber: Über die Ausscheidung der Elektrolyte (Na, K, Cl) mit Stuhl und Harn beim Gesunden und bei Kindern mit nephrotischem Syndrom. Ann. paediat (Basel) 193, 90(59).

34 Hardewicke, I. and I. R. Squire: The relationship between plasma albumin concentration and proteinexcretion in patients with proteinuria. Clin. Sci. 14, 509 (1955).

35 Heyman, W. and E. C. Clark: Pathogenesis of nephrotic hyperlipemia Am. J. Dis. Child. 70, 74 (1945).

36 Heyman, W., C. Gilkey and M. Salehar: Antigenid property of the renal cortex. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 73, 385 (1950).

37 Hall, V.: The protoplasmic basis of glomerilar ultrafiltration. Am. Heart J. 54, 1 (1957).

38 Heyman, W. and S. G. F. Wilson: Hyperlipemia in early stage of acute glomerular nephritis. J. Clin. Invest. 38, 186 (1954).

39 Heyman, W., L. W. Matthews, J. Lemm, P. Ognyk, M. Salehar and C. Gilkey: Fatmetabolism in nephrotic hyperlipemia. Metabolism 3, 27 (1954).

40 Heyman, W. L. W. Matthews, A. B. Bergman and J. Nash: Studies on the causal role of hypalbuminemia in experimental nephrosis. J. Clin. Invest. 37, 808 (1958).

41 Heyman. W., D. B. Hackel. S. Harwood, S. G. Wilson and I. L. Hunter: Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspension. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 100, 660 (1959).

42 Hückel, H.: Eiweißausscheidung durch geschädigte Tubulusepithelien. Med. Klin. 1939, 1017.

43. Hunter, I.: Auto-immune nephrotid desease in rats. InMetcoff (Ed.): Prodeedings of the 11. Annual Conference on the Nephrotic Syndrome. N. Y.: National Kidney Disease Foundation, 1959, p. 148.

44. Joekes. A. M., R. M. Heptinstall and K. A. Poter: The nephrotic syndrome. A study or renal biopsies in 20 adult patients. Quart. J. Med. 27, 495 (1958).

45 Kark, R. M., C. L. Pirani, V. E. Pollak and I. D. Blainley: The nephrotic syndrome in adults, a common disorder with many causes. Arch. intern. Med. 49, 751 (1958).

46 Kern, E.D. Clearing factor, a heparinactivated lipoprotein lipase. J. Biol. Chem. 215, 1955.

47 Kleinschmidt, A.: Krankheiten des Harnapparates. In Dennig, H. (Ed).: Lehrbuch der inneren Medizin. G. Thiemeverlag, Stuttgart 1964.

48 Lange, K., and I. Obermann: The influence of ACTH and nitrogen on serum complement of patients in the nephrotic stage. Bull. N.Y. med. Coll. 14, 90 (1951.

49 Lange, K.: The immunologic basis of glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. N.Y. St. J. Med. 57, 2095 (1957).

50 Lange, K., G. Treser, L., Slobody, E. Wassermann: Die langdauernde, stoßweise Behandlung der Nephrose mit Steroiden. Methoden und Ergebnisse bei Kindern und Erwachsenen. Dtsch. med. Wschr. 84, 1442 (1959).

51 Lichtwitz, L.: Die Nierenkrankheiten. Berlin, Springerverlag 1934.

52 Linneweh, F.: Nephrose und Infekt, Med. Klin. 44, 1333 (1949).

53 Linneweh, F.: Klinisch-experimentelle Studien zur Pathogenese der genuinen Nephrose. Dtsch. med. Wschr. 76, 453 (1951).

54 Linneweh, F.: In., Glomeruläre und tubuläre Nierenkrankheiten '. Internat. Symp. Würzburg. Wohlheim, E. (Ed) G. Thiemeverlag Stuttgart 1960.

55 Linneweh, F. und K.H. Jarausch: Über das nephrotische Syndrom. Dtschmed. Wschr. 88, 457 (1963).

56 Longsworth, L.G. and D.A. McInnes: An electrophoretic study of nephrotic serum and urine. J. exp. Med. 71, 77 (1940).

57 Luetscher, J.A. Jr.: The nephrotic syndrome. In Transaction of the fifth conference on renal Function, N.Y.: Josiah Macy Foundation, 1953.

58 Luetscher, J.A. Jr and B.B. Jonson: Chromatographic separation of the sodium-retention corticoid from the urine of children with nephrosis, compared with observations on normal children. J. Clin. Invest. 33, 276 (1954).

59 Luetscher, J.A., R. Neher and A. Wettstein: Isolation of chrystalline aldosterone from the urine of a nephrotic patient. Experietia (Basel) 10, 456 (1954).

60 Luetscher, J.A. Jr., A. Dowdy. J. Harvey. R. Neher and A. Wettstein: Isolation of chrystalline aldosterone from urine of a child with the nephrotic syndrome. J. Biol. Chem. 217, 505 (1955).

61 Luetscher, J.A. Jr., C.F. Piel and R.H. Curtis: The nephrotic syndrome. J. Chron. 1, 442 (1955).

62 Marie.I.P.Serine et C. Polonowsky: Sur 37 nephroses lipoidiques de l' enfant suivies de 2-16 annès. Ann. Med. 55., 252 (1954).

63 Marsh, J.B. and D.L.Drobkin: Metabolic channeling in experimental nephrosis.II.Lipid metabolism.J.Biol.Chem. 212,633 (1954).

64 Masugi, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. das Hepatoxin; zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Lebererkrankungen. Beitr.path.Anat.91, 82 (1933).

65 Maurer,W. and E.R.Müller: Albumine als Vorstufen von Globulinen im normalen Organismus der Ratte.Biochem.Z. 326, 474 (1955).

66 McLean, F.C. and H.B.Hastings: The state of Clcium in the fluids of the body.J.biol.Chem. 108,285 (1935).

67 Metcoff, J., N.Nakasane and C.P.Rance: On the role of the kidney during nephrotic syndrome; Potassium excretion and sodium retention.J.Clin.Invest. 33,665 (1954).

68 Moeller, J. und A.Bedö: Die Phenolrotprobe als Funktionsprüfung der Niere. Ärztl. Wschr. 1125, 1956.

69 Munk, F.: Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen.Zschr.klin.Med. 78,1 (1913).

70 Nieth, H.: Symptomatologie und Pathophysiologie der akuten, diffusen Glomerulonephritis. Zschr.klin.Med. 155,213 (1959).

71 Nieth, H.: Wasser- und Salzhaushalt bei nephrotischem Syndrom (II.Teil).II.Symposium der Gesellschaft für Nephrologie 1962 in Bern.G.Thiemeverlag Stuttgart 1963.

72 Nikkila, E.and R.Gräsbeck: Heparin in lipoidnephrosis. Acta med. scand. 150, 39 (1954).

73 Nikkila, E. and Hashati, E.: On the mechanism of the heparin induced clearing reaction.Acta scand. 8, 363 (1954).

74 Ondey.J.L : Physical chemistry of lipoproteins.In Metcoff, J.(Ed.) Proceedings of the seventh annual conference on the nephrotic syndrome.N.Y.National nephrosis foundation, 1955, p.68.

75 Pezold, F.A.: Neuere Befunde zur Pathophysiologie der Hyperlipämie beim nephrotischen Syndrom.Dtsch.Arch. klin.Med. 205,640 (1959).

76 Platt, R.: Some consequences of renal inadequancy. The lancet. 276, 159 (1959).

77 Pressman, D., L.Korngold and W.Heyman: Localing properties of anti-rat-kidney serum prepared in ducks.Arch.Path, 55 347 (1953).

78 Reubi, F.: Nierenkrankheiten. Hans Huber, Bern 1960

79 Reubi, F.: Vortrag auf dem 2. Symposium der Gesellschaft für Nephrologie, Bern 1962. G. Thiemeverlag Stuttgart 1963

80 Reubi, F. und Cottier, P.: Das Nephrotische Syndrom. In Erg. inn. Med. 18 Bd. 366, 1962.

81 Rosenman, R. H., M. Friedman and O. S. Byers: The causal role pf plasma albumin in experimental nephrotic hyperlipemia and hypercholesterolemia. J. Clin, Invest. 35, 552 (1956).

82 Routh, J., E. L. Knapp and C. K. Kobayshi: Elektrophoretic studies of plasma and urine protein in children with lipoid nephrosis. J. Pediat. S. Louis 33, 688 (1948).

83 Rowe, D. S.: The molecular weights of the proteins of normal and nephrotic sera and nephrotic urine, and a comparison of selective ultrafiltration of serum proteins with urine proteins. Biochem. J. London, 67, 435 (1957).

84 Sarre, H.: Nierenkrankheiten. G. Thiemeverlag, Stuttgart. 1958.

85 Scheuerlen. P. G.: Der Einfluß des Albumins auf die Konzentration der Serumglobuline. Dtsch. Med. Wschr. 88, 1892, (1963).

86 Schreiner, G. E./: The nephrotic syndrome. In: Diseases of the kidney by Strauß, M. B., L. G. Welt and Contributor.

87 Shafrir, E.: Partitition of unesterfied fatty acids in normal and nephrotic syndroms serum and its effect on serum electrophoretic patterns. J. Clin. Invest. 37, 1775 (1958).

88 Smadel, I. E.: Experimental nephritis in rats induced by injections of antikidney serum. I. Preparation and immunologic studies of nephrotoxin. J. Exper. Med. 64, 921 (1936).

89 Spiro, D.: The structural basis of proteinuria in man. Am. J. Path. 35, 47 (1959).

90 Squire, J. R.: The nephrotic syndrome. Brit. med. J. 2, 1398 (1953)

91 Squire, J. R.: The nephrotic syndrome. Advanc. Intern. Med. (N. Y.) 7, 201 (1955).

92 Squire, J. R., I. D. Blainey and J. Hardwicke: The nephrotic syndrome. Brit. med. Bull. 13, 43 (1957).

93 Steblay, R. W.: Nephritis in sheep induced by direkt injection of human kidney tissue and freunds adjuvant. Clin. Rev. 8, 289 (1960).

94 Stickler, G. B., E. C. Burke and B. F. McKiencie/: Elektrophoretic studies of the nephrotic syndrome in children: preliminary report. Proc. Mayo Clin. 29, 555 (1954).

95 Vernier, R.L., J.G. Brunson and R.A. Good: Studies on familial nephrosis. I. Clinical and pathologic study of four cases in a single familiy. A.M.A. J. Dis. Child. 93, 468 (1957).

96 Vivien, P., I. Gouffault and M. Guillon: Peculiar etiological circumstances of the nephrotic syndrome in adults. Bull. Soc. Med. Paris 75, 323 (1959).

97 Volhard, F. und Fahr, T.: Die Bright'sche Nierenkrankheiten Berlin, Springerverlag 1914.

98 Wallenius, G.: Renal clearence of dextran as a measure of glomerular permeability. Acta Soc. med. Upsala Suppl. 4, 1 (1954).

99 Weson. L.G.: Glomerular and tubular factors in the renal excretion of sodium chloride. Medicine 36, 281 (1957)

100 Winter, M.: Über aktuelle Fragen des Nephrose-Syndroms. Acta med. Szeged 17, 367 (1961)

101 Wuhrmann, F.: Die Myocardosen, Basel: Schwabeverlag 1956.

102 Wuhrmann, F. und C. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel. B.S. Schwabeverlag 1947, 1952, 1957.

Für die Überlassung des Themas, sowie für die Unterstützung und Hinweise bei der Abfassung dieser Arbeit bin ich Herrn Oberarzt Professor Dr. H. Nieth zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 20. August 1939 wurde ich, Ludwig Wörner, in Teplitz-Schönau als Sohn des Obermedizinalrates Dr. Ludwig Wörner geboren. Ich besuchte die Volksschule in Schwäbisch Gmünd und Kirchheim/Teck, das Gymnasium in Kirchheim/Teck und Nürtingen bis zum Januar 1960 mit dem Abitur als Abschluß. Im Sommersemester 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen, wo ich nach dem Wintersemester 1960/61 das Vorphysikum und nach dem Sommersemester 1962 das Physikum ablegte. Von meinen sieben Klinischen Semestern hörte ich ein Semester in Wien, die anderen studierte ich in Tübingen. Dort bestand ich im Sommersemester 1966 das Staatsexamen.